



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



IMATGE MOLECULAR DE LA RETINA EN PACIENTS AMB ESCLEROSI MÚLTIPLE MITJANÇANT ESPECTROSCÒPIA RAMAN

Elena Hernández Martínez de Lapiscina

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

Pablo Loza Álvarez

ICFO - Institut de Ciències Fotòniques

1. Resum

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia inflamatòria i neurodegenerativa que produeix un dany significatiu de la retina. Actualment el curs clínic o la resposta a la teràpia són difícils de definir i se'n desconeixen molts aspectes de la patogènia. Per aquesta raó és extremadament important escatir els marcadors del pronòstic de la malaltia i millorar la comprensió de com es fa malbé el teixit de l'SNC. A més, el desenvolupament de teràpies neuroprotectores es veu obstaculitzat a causa de dificultats tècniques per estudiar el cervell, especialment per abordar canvis moleculars que afavoririen una millor comprensió de la patologia de l'EM i el desenvolupament de noves teràpies.

La retina és part de l'SNC i la inflamació de la retina i la neurodegeneració es troben en l'EM. L'espectroscòpia Raman (RS) és una tècnica que identifica les propietats químiques de les mostres per la seva capacitat per detectar freqüències de vibració molecular que caracteritzen les espècies moleculars. Hem demostrat prèviament la capacitat d'RS per revelar canvis moleculars en rosegadors en resposta a la neuroinflamació. La nostra proposta té com a objectiu avaluar els canvis moleculars a la retina *in vitro* i en pacients amb EM mitjançant RS. La identificació de signatures moleculars associades amb la malaltia i amb diferents fenotips d'EM (recaigudes-remitents davant progressius primaris, etc.) permetrà millorar la comprensió dels canvis moleculars associats amb la malaltia i desenvolupar marcadors d'imatges com a eines de pronòstic, així com obtenir informació que s'utilitzarà per desenvolupar noves teràpies neuroprotectores.

2. Resultats de l'Hospital Cínic de Barcelona

Reclutem pacients amb esclerosi múltiple, neuritis òptica aguda i subjectes sans. Es va prendre una imatge de tots aquests participants utilitzant un espectrofotòmetre Raman juntament amb un oftalmoscopi d'escombrat làser (RS-SLO). A més, els pacients amb esclerosi múltiple van realitzar un examen neurològic, imatges estructurals de la retina mitjançant tomografia de coherència òptica (OCT) i avaluació funcional de la via visual aferent mitjançant potencials evocats visuals multifocals (mfVEP).

En utilitzar RS-SLO, quantifiquem els metabòlits següents: N-acetil-aspartat (NAA), NADH, dinucleòtid de flavina i adenina (FAD), citocrom C, glutamat i àcid glutàmic, L-alfa-fosfatidilcolina (PhosCol) en tots els subjectes. Mitjançant l'ús d'SD-OCT, vam quantificar els gruixos de la capa de fibra nerviosa retiniana peripapil·lar (pRNFL) i de les cèl·lules ganglionars més la capa plexiforme interna (GCIPL). Usant mfVEP, estimem la latència (ms) de la conducció nerviosa des de la retina fins a l'escorça visual primària.

Es va avaluar la signatura Raman molecular dels fenotips següents d'EM:

1. CIS / RRMS vs. PMS (PPMS i SPMS). CIS / RRMS: pacients amb síndrome clínica aïllada i pacients amb esclerosi múltiple remitent recurrent. PPMS / SPMS: pacients amb esclerosi múltiple progressiva primària o secundària progressiva.
2. Ulls amb neuritis òptica prèvia *versus* ulls sense neuritis òptica prèvia.
3. RRMS amb EM activa (basat en el seguiment prospectiu dels 2 anys anteriors i definit com a presència de, recaigudes i 1 lesió potenciadora de gadolini) *versus* pacients estables (sense recaigudes i sense lesions Gad + anteriors 2 anys).
4. RRMS amb discapacitat (EDSS > 2.0) en comparació amb pacients sense discapacitat alta (EDSS < 2).

Comparem les concentracions moleculars mitjançant espectroscòpia Raman amb altres marcadors ben coneguts de lesió axonal (pRNFL i GCIPL per OCT) i dany de mielina (latència en mfVEP).

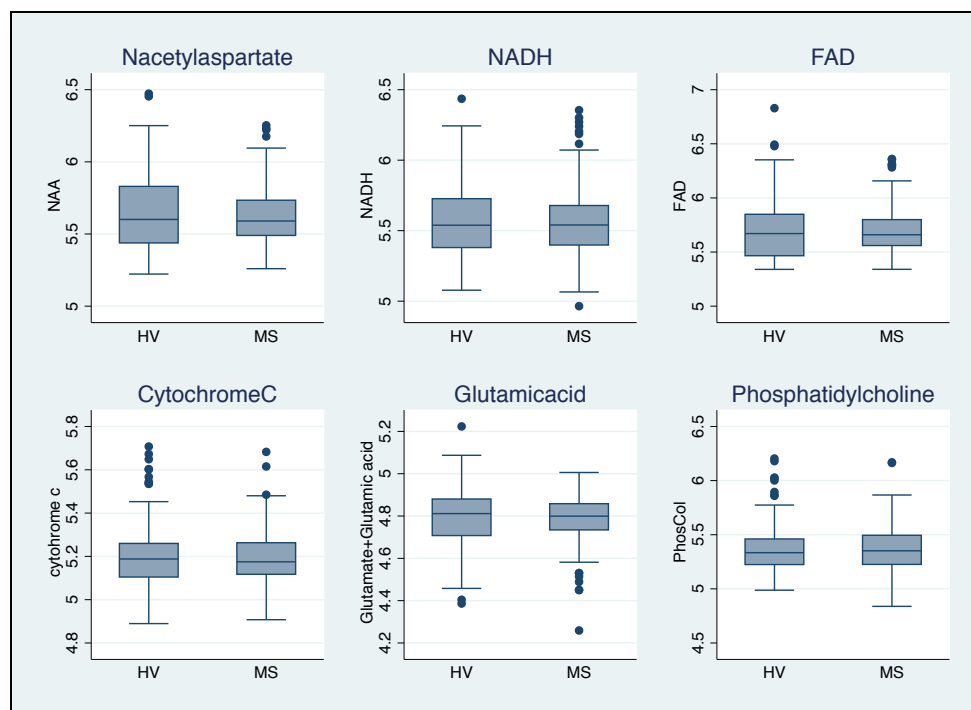
Metabòlits en pacients amb esclerosi múltiple i en subjectes sans

Trobem que la concentració de NAA ajustada per sexe i edat va ser menor als ulls dels pacients amb EM que al VH [Beta = -0,0181194 IC del 95% (-0,0349757 a -0,0012632); p-valor = 0,035] usant models d'efectes mixtos per donar compte de la correlació entre els ulls. Cap altra molècula va ser significativament diferent entre els grups:

Taula 1. Descripció de la distribució de metabòlits en subjectes sans i pacients amb EM

	Esclerosi múltiple n =270 ulls	Voluntaris sans n =148 ulls
N-acetil-aspartat (NAA)	5,62 (0,19)	5,65 (0,27)
NADH	5,55 (0,23)	5,58 (0,28)
Dinucleòtid de flavina i adenina (FAD)	5,70 (0,19)	5,71 (0,28)
Citòcrom C	5,19 (0,12)	5,20 (0,15)
Glutamat i àcid glutàmic	4,79 (0,10)	4,79 (0,13)
L-alfa-fosfatidilcolina	5,37 (0,21)	5,37 (0,22)

Figura 1. Descripció gràfica de la distribució de metabòlits en subjectes sans i pacients amb EM.



Metabòlits en pacients amb esclerosi múltiple amb diferents fenotips

No trobem cap diferència significativa en cap metabòlit als fenotips proposats als models d'efectes mixtos que inclouen l'edat i el sexe com a covariables. L'única variable significativa va ser l'edat en tots els models, que va ser altament significativa en tots els models.

Figura 2. Descripció gràfica de la distribució de metabòlits a través de diferents fenotips clínics d'EM.



CIS/RRMS: pacients amb síndrome clínica aïllada i pacients amb esclerosi múltiple remitent.

PPMS/SPMS: pacients amb esclerosi múltiple progressiva primària o secundària progressiva.

Figura 3. Descripció gràfica de la distribució de metabòlits a través dels ulls amb i sense ON.

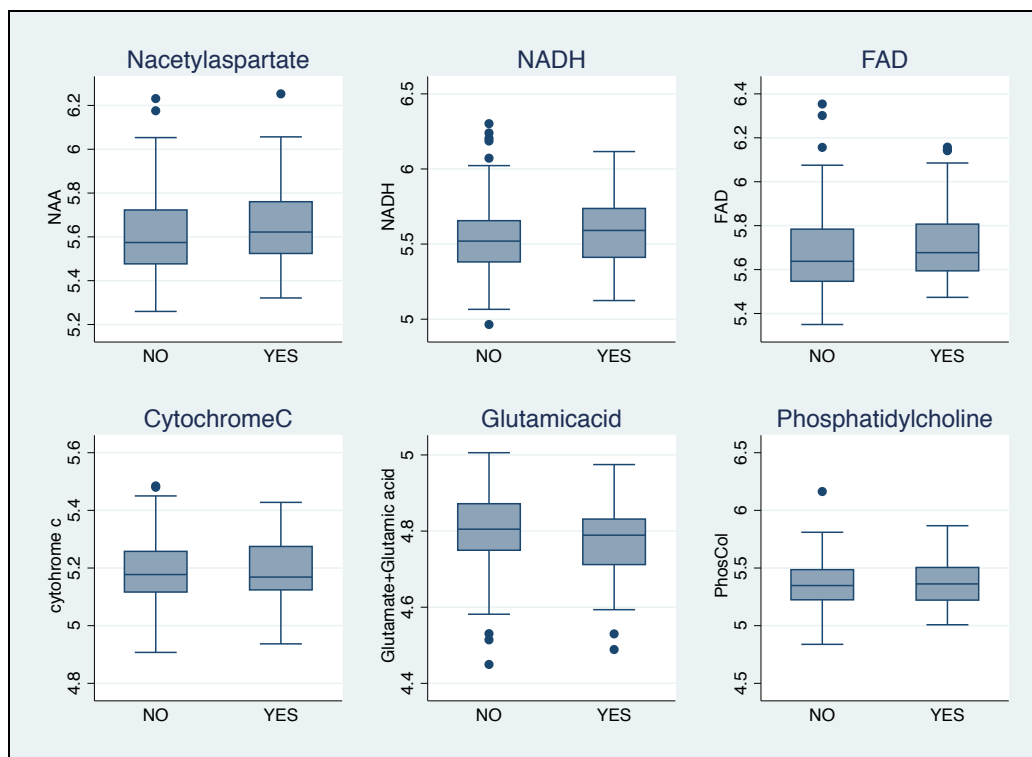


Figura 4. Descripció gràfica de la distribució de metabòlits a través dels ulls segons l'activitat de la malaltia.

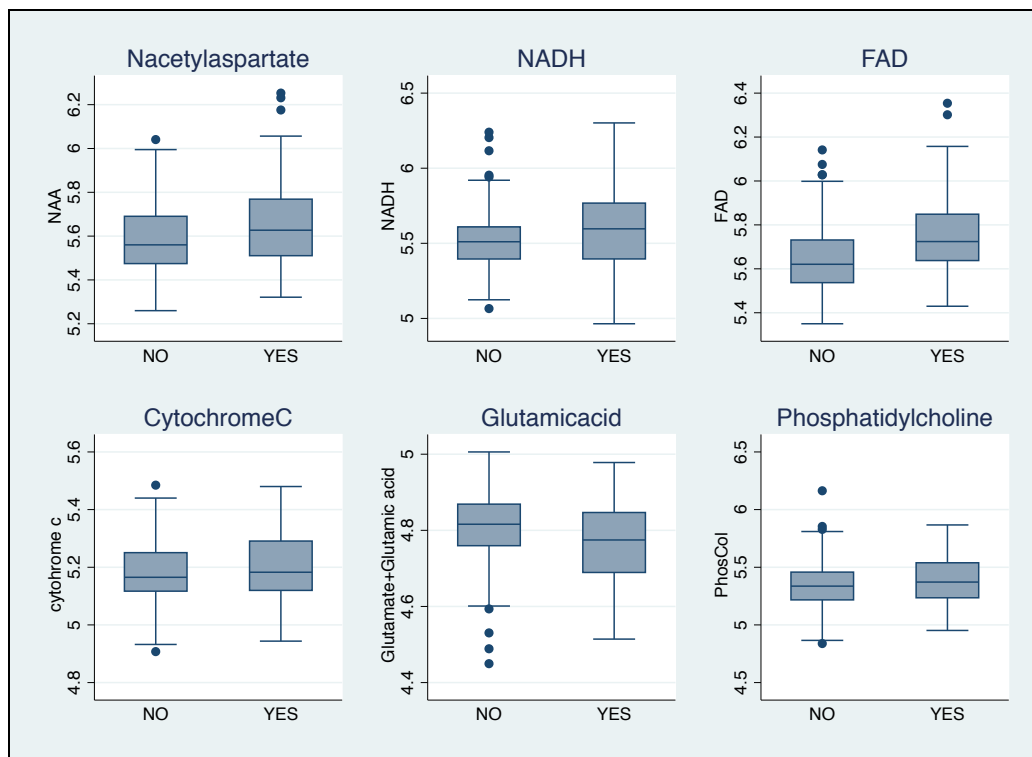
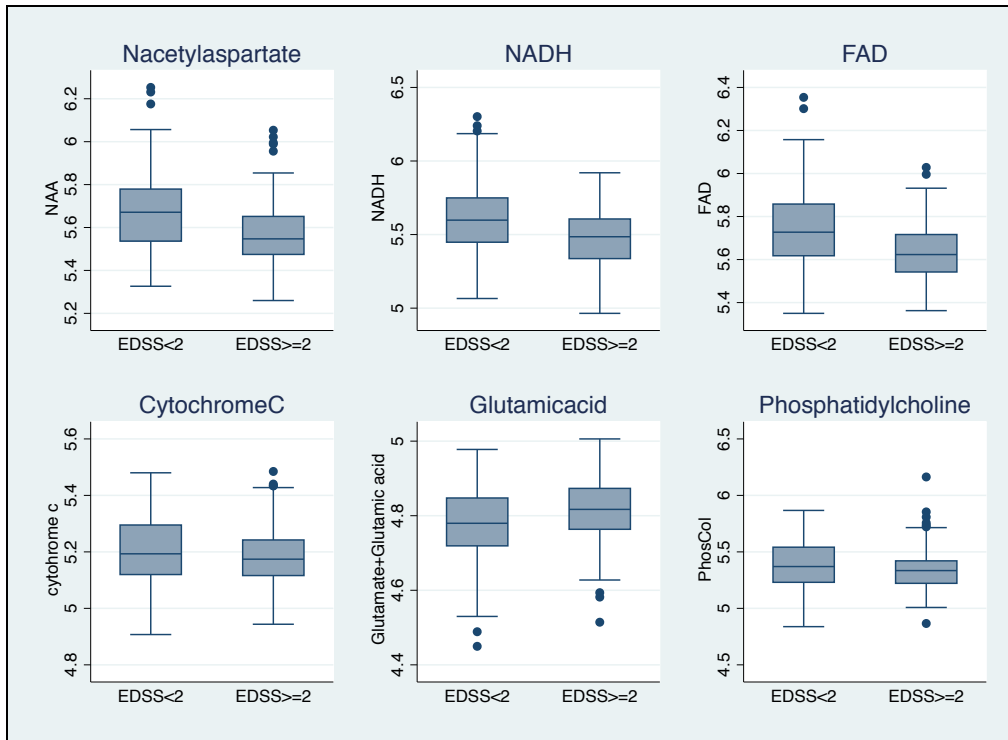


Figura 5. Descripció gràfica de la distribució de metabòlits a través dels ulls segons l'activitat de la malaltia.



Relació entre la imatge molecular en retina i altres marcadors (OCT i mfVEP)

No trobem cap associació entre NAA i pRNFL i GCIPL (marcadors validats per lesió axonal) o entre L-alfa-fosfatidilcolina i latència mitjana de potencials evocats visuals multifocals (marcador de conducció nerviosa, remielinització).

Figura 6. Descripció gràfica de l'associació entre els nivells de pRNFL i GCIPL i NAA.

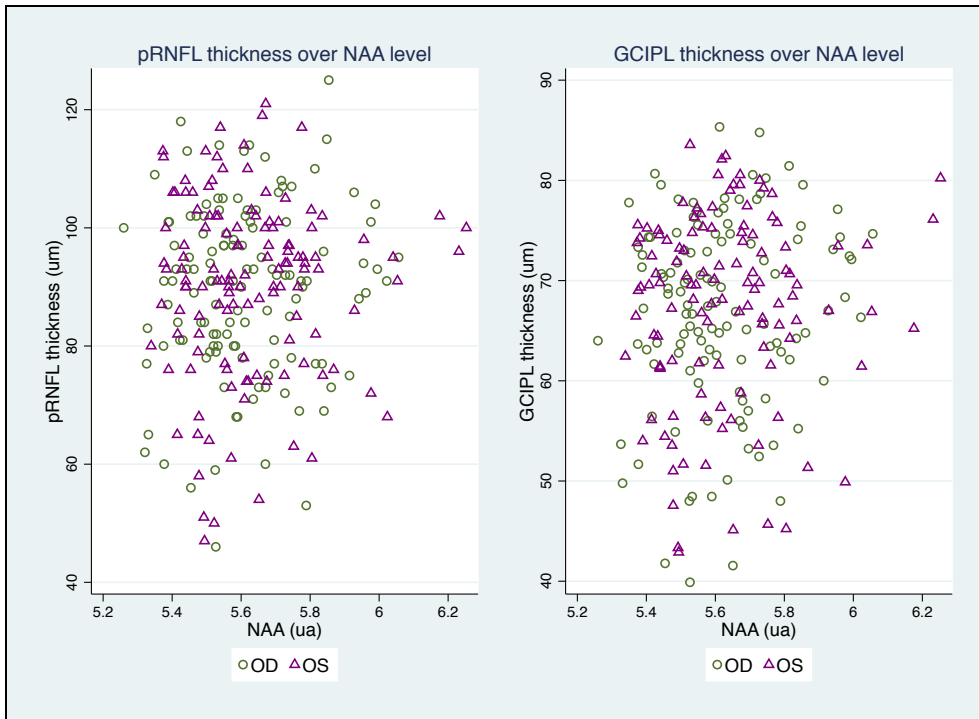
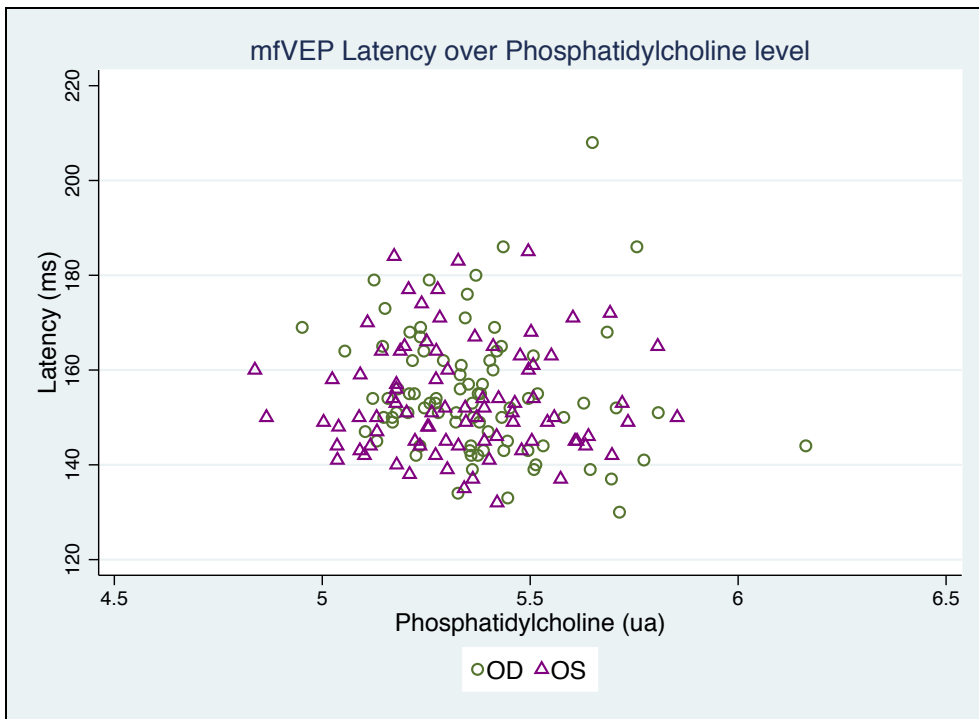


Figura 7. Descripció gràfica de l'associació entre mfVEP (latència) i nivells de fosfatidilcolina.



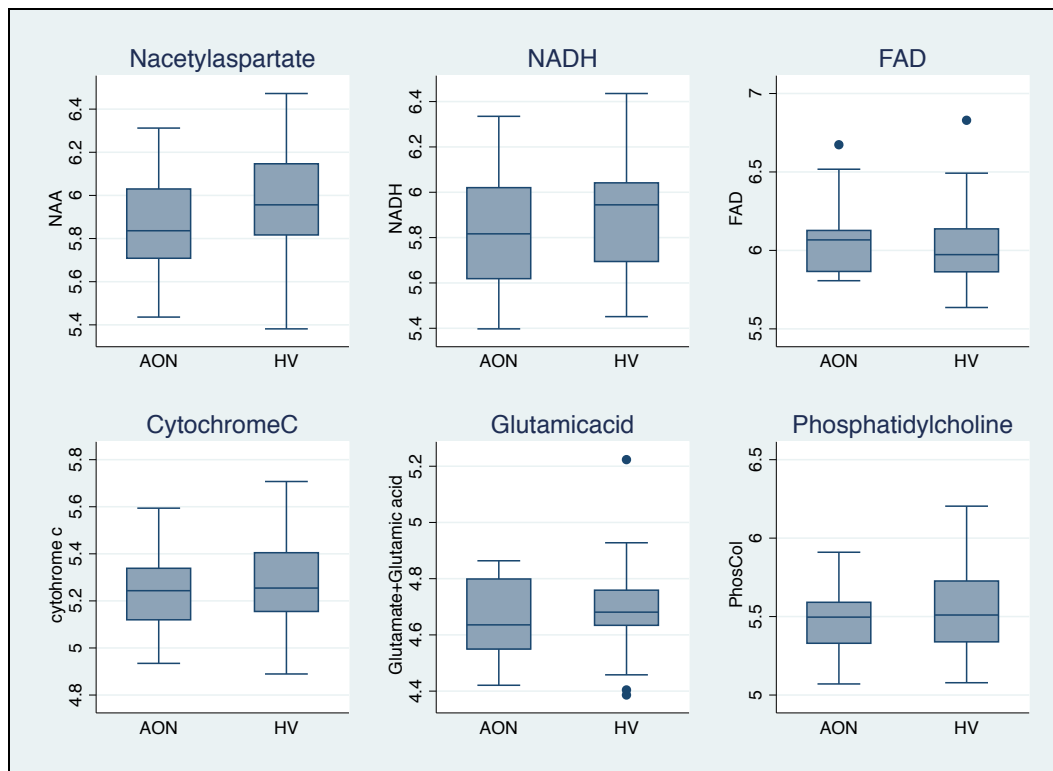
Metabòlits en pacients amb neuritis òptica aguda incident

No trobem cap diferència significativa als ulls amb dany agut i voluntaris sans.

Taula 2. Descripció de la distribució dels metabòlits en subjectes sans i pacients amb neuritis òptica aguda.

	Neuritis òptica aguda n= 21 ulls	Voluntaris sans n= 44 ulls
N-acetil-aspartat (NAA)	5,89 (0,24)	5,95 (0,24)
NADH	5,83 (0,27)	5,88 (0,23)
Dinucleòtid de flavina i adenina (FAD)	6,06 (0,24)	6,03 (0,23)
Citòcrom C	5,24 (0,15)	5,29 (0,20)
Glutamat i àcid glutàmic	4,65 (0,13)	4,69 (0,14)
L-alfa-fosfatidilcolina	5,47 (0,24)	5,54 (0,28)

Figura 8. Descripció gràfica de la distribució de metabòlits en subjectes sans i pacients amb AON.



3. Rellevància i implicacions futures

Encara que hi va haver una lleu diferència en el NAA d'EM i els subjectes sans, cap dels metabòlits es va associar amb marcadors clínics validats (EDSS, durada de la malaltia), OCT (GCIPL, pRNFL) o mfVEP (latència). Aquests resultats suggereixen que aquesta tecnologia no és útil per monitoritzar l'EM .

4. Bibliografia científica generada

No hi ha publicacions.